

## 救急症例に対する第1世代セフェム剤初期投与の有用性

加藤 研一・上殿 泰成・松尾 信昭

石倉 宏恭・武山 直志・田中 孝也

関西医科大学救命救急センター\*

(平成4年8月24日受付・平成4年11月6日受理)

重症救急患者は創傷部や各種の緊急処置に起因したグラム陽性球菌を中心とする常在菌の汚染からの感染症が発生しやすく、その予防が重要となる。そこで集中治療室に搬入され、汚染もしくは感染機会のあった78症例に第1世代セフェム系抗生物質のcefazolin (CEZ)を初期投与し、感染発症予防効果について検討を行った。55例(70.5%)はその後の感染所見の出現はなく、28例(29.5%)が入院10日前後で感染症の発生により投与薬剤の変更が必要となった。しかし感染発症症例であっても常在菌と考えられるグラム陽性球菌の検出例はなく、CEZの常在菌感染に対する初期投与効果が確認された。また感染の発生は重症例に多く、免疫能の低下がその原因と考えられ、起炎菌はmethicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)を代表とする多剤耐性グラム陽性球菌が72.2%を占めた。この感染症の発生はCEZ初期投与の問題点とも考えられるが、いずれの $\beta$ -ラクタム剤に対しても耐性であることから、予防投与による発症阻止が困難な入院後の院内感染であり、またその後のvancomycin投与が有効であったことから、CEZ初期投与の欠点とは考えられなかった。したがって院内感染を念頭に置き、あらたな耐性菌誘導の可能性、薬剤価格、常在細菌叢への影響などを考慮すれば、免疫能の低下した重症救急患者であっても初期投与と抗菌剤として第1世代セフェム剤を優先すべきと思われた。

**Key words:** 救急症例, 初期治療, 集中治療, 感染予防, cefazolin

集中治療を必要とする重症救急患者は免疫能低下症例が多く<sup>1)</sup>、基礎患治療中のグラム陰性桿菌感染が重要視されたため、外傷創などの常在菌のグラム陽性球菌による汚染が考えられる場合でも、安易に入院初期から第3世代セフェム剤が選択されることが多くなった。しかしこの考え方が近年のmethicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)による院内感染の原因のひとつとして反省されるようになった。今回このような汚染もしくは感染機会のあった重症救急患者搬入時の初期投与薬剤として、グラム陽性球菌に抗菌力の強い第1世代セフェム系抗生物質cefazolin (CEZ)を投与し、その感染予防に対する有用性と問題点について検討した。

### I. 対象および方法

#### (1) 対象

1991年1月から12月までの1年間に当救命救急センターに救急搬送され、入院時よりCEZを初期投与した113例から、①基礎疾患が感染症であった症例、②投与期間中に基礎疾患により死亡した症例を除外し

た78症例を対象とした。

#### (2) 基礎疾患

外因性疾患が47例、内因性疾患が31例で、外因性疾患の33例に汚染創を認めた。

#### (3) 感染機会

全例に汚染や感染機会となるなんらかの医療処置が施行されていた。内容は中心静脈カテーテル挿入57例(73.1%)、気管内挿管35例(44.9%)、開腹術15例(19.2%)、その他の観血的処置が34例(43.6%)であった。

#### (4) 投与方法

CEZ 2gを1日2回、点滴静注を行った。

#### (5) 投与薬剤の変更

①白血球増多(10,000/ $\mu$ l以上)、②CRP高値(3.0mg/dl以上)、③発熱(38.0°C以上)、④細菌培養陽性(血液培養陽性もしくは多数以上の菌検出)の2項目以上を認めた場合に感染症の発生として投与薬剤の変更を行った。これらよりCEZから他の薬剤へ

\* 大阪府守口市文園町1番地

の変更が必要となった23症例(29.5%)を感染群、感染の防止できた55症例(70.5%)を非感染群とした。

#### (6) 細菌学的検討

感染群において投与薬剤変更前に血液、痰、尿、創部の細菌培養と1濃度ディスク法による感受性の検討を行った。なお痰はすべて気管内挿管症例からの吸引痰であった。

## II. 成績

### (1) 投与日数

平均投与日数は感染群 $9.8 \pm 6.0$ 日、非感染群 $8.2 \pm 4.5$ 日で、有意差を認めなかった。

### (2) 重症度による検討

重症度によるCEZの初期投与の効果を検討するため、搬入時APACHE II (acute physiologic and chronic health evaluation II) スコアによる重症度分類を用いて検討した。感染群 $15.9 \pm 7.5$ 点、非感染群 $7.8 \pm 5.9$ 点で、有意( $p < 0.002$ )に感染群が高値を示し、感染症の発生により初期投与されたCEZから他の薬剤へと変更が必要となった症例は、重症度が高いことが示された。

### (3) 投与前後での炎症、免疫パラメーターの推移

最高体温、CRP、白血球数はいずれも投与開始日には高値を示し2群間に有意差はなく、投与終了日には非感染群が有意に低値を示した。リンパ球の比率は、開始日には感染群が有意に低値を示し、終了日には他のパラメーターが有意差を認めたのとは逆に両群間に有意差を認めなかった (Fig. 1)。

### (4) 感染群の検出菌の薬剤感受性とその対策

CEZ投与中に変薬群23例中18例から29株が分離され (Table 1)、グラム陽性球菌が13例(72.2%)と高率に分離されたが、グラム陰性桿菌は5例(27.8%)であった。特に血液からは *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus* sp. などのグラム陽性球菌が6例から検出されたのに対し、グラム陰性桿菌は *Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacae*, *Aeromonas hydrophila* が同時に検出された100%熱傷症例の1例のみであった。次にこの高率に検出された17株のグラム陽性球菌の薬剤感受性を検討すると (Table 2)、 $\beta$ -ラクタム剤に有効な感受性を認めるのは2株の *Enterococcus* sp. に対する ampicillin, imipenem/cilastatin のみであった。また minocycline, fosfomycin, ofloxacin に耐性を示す株も多く、感染群から検出されたグラム陽性球菌はすべて MRSA を代表とする多剤耐性球菌であり院内感染によるものであった。一方、vancomycin

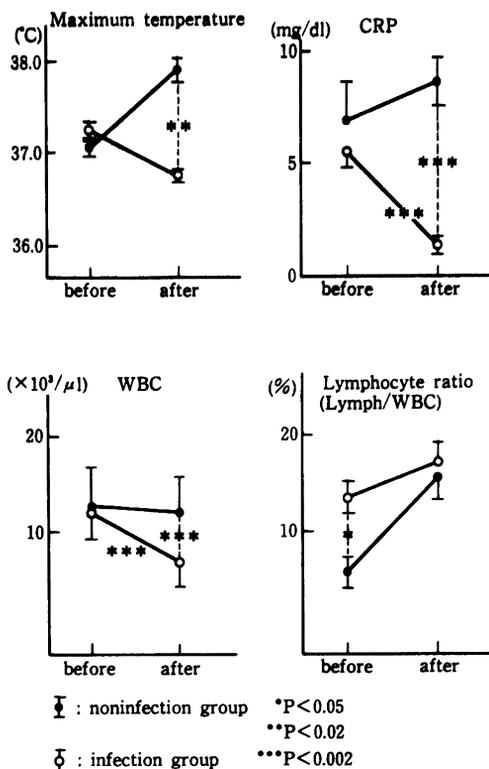


Fig. 1. Changes in parameters of inflammation and immunity.

(VCM) に対してはすべての株が良好な感受性を示していた。CEZから変更された抗菌剤の効果は、6例においてVCMが投与され血液中からはすべて細菌の消失を認め臨床的にも有効であったが、他の変更抗菌剤では吸引痰で効果の乏しい症例が認められ、薬剤感受性の結果と一致した。

## III. 考察

重症救急症例は各種の処置および治療が高頻度になされるため、皮膚や鼻腔、咽頭のグラム陽性球菌を中心とした常在菌による創傷部や下気道の汚染、その後の感染症発生予防対策が必要となる。特に創感染は外科手術で4%であったのに対し、外傷では45%に認めたとする報告<sup>2)</sup>からもその対策の重要性を伺うことができる。今回の検討では、CEZの初期投与により70%以上の症例で感染症の発生が予防でき、感染群であっても検出菌に入院前からの常在菌と考えられるCEZに感受性を示すグラム陽性球菌は1株も検出されず、多くが院内感染による多剤耐性菌であった。これらより常在菌のグラム陽性球菌の外傷や各種の緊急

Table 1. Organisms detected during the dosing period of cefazolin

Sample	Organisms	No. of strains
Blood	<i>Staphylococcus aureus</i>	2
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2
	<i>Enterococcus sp.</i>	2
	<i>Serratia marcescens</i>	1
	<i>Enterobacter cloacae</i>	1
	<i>Aeromonas hydrophila</i>	1
Sputum	<i>Staphylococcus aureus</i>	5
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1
	<i>Pseudomonas sp.</i>	2
	<i>Klebsiella aerogenes</i>	1
Pus	<i>Staphylococcus aureus</i>	1
	<i>Enterococcus sp.</i>	3
	<i>Pseudomonas sp.</i>	2
	<i>Serratia marcescens</i>	1
	<i>Aeromonas hydrophila</i>	1
Urine	<i>Enterococcus sp.</i>	1

処置に伴う汚染からの感染症の発生予防を目的とした、CEZ 初期投与の効果は十分発揮されていた。このことはグラム陽性球菌を主とした常在菌の感染が問題となる上部消化管の準無菌術後における CEZ の 93.9% の感染予防効果<sup>3)</sup>や、胃癌術後感染予防に CEZ と第 2・第 3 世代セフェムおよびアミノ配糖体の併用とで術後感染発生率に差が認められなかったとの報告<sup>4)</sup>からも、グラム陽性球菌汚染が想定される場合の感染発生症予防には、グラム陽性球菌に抗菌力の鋭い第 1 世代セフェムの CEZ が必要かつ十分であることが示された。

重症度と感染症発生との関連が問題となるが、今回の感染群の重症度は APACHE II スコアの平均が 15.9 点で、15 点以上の死亡率は 20% を越えるとされ<sup>5)</sup>、またリンパ球の比率に有意の低下が認められたこと、さらに入院後平均 9.8 日の短期間で感染所見(敗血症 7 例を含む)の出現により抗菌剤の変更が必要となったことより、感染群は免疫機能低下を伴う重症例で、いわゆる compromised host であったと考えられた。

感染群からの検出菌で 72.2% をしめた多剤耐性球菌であるが、救急搬入以前にこれらを保菌している可能性は少なく、院内感染として発症したものであるが、MRSA による院内感染の原因のひとつとして、予防的な第 3 世代セフェム剤の投与による MRSA の

薬剤耐性の誘導や<sup>6)</sup>、菌交代現象としての日和見感染的発症が提唱され<sup>7)</sup>、術後感染予防に第 1, 2 世代セフェム剤の投与が推奨されてきた。しかし、今回の検討で短期間で院内感染が発症したのは、すでに MRSA 等の耐性グラム陽性球菌がすべての  $\beta$ -ラクタム剤に高度耐性化したことによると考えられた。これは最近の術後感染予防としての第 3 世代セフェム剤と第 2 世代セフェム剤では MRSA の分離率に差が認められないとの報告<sup>8)</sup>や、その耐性機構から  $\beta$ -ラクタム剤での予防は不可能<sup>9)</sup>との意見からも裏付けられる。

以上より CEZ の初期投与は MRSA などの多剤耐性グラム陽性球菌による院内感染が弱点とも考えられるが、初期投与剤としての一般常在菌への確実な有効性を重視すべきであり、重症症例においても CEZ の投与後に感染所見の発生や頻回の細菌学的検査による起炎菌の断定後に、感受性のある抗菌剤に変更しても問題は少ないと考えられた。事実、今回の MRSA や多剤耐性の *S. epidermidis*, *Enterococcus sp.* による敗血症となった症例においても、菌検出後に VCM を開始し良好な結果を得ることが可能であった。

#### IV. おわりに

汚染や感染機会が多く、さらに compromised host である重症救急症例であっても、第 1 世代セフェム剤による常在菌感染に対する初期投与効果が確認された。多剤耐性菌の院内感染が増加している現況におい



ては、あらたな耐性菌誘導の可能性、薬剤価格、常在細菌叢への影響などより第1世代セフェム剤の再評価を行うべきであると思われた。

#### 文 献

- 1) 螺良英郎, 西本光廣: Compromised host と opportunistic infection. 救急医学 16: 267~271, 1992
- 2) Allgower M, Durig M, Wolff G et. al.: Infection and trauma. Surg. Clin. North Am, 60: 133, 1980
- 3) 酒井克治, 木下博明, 上田隆美, 東野正幸, 広橋一裕, 藤本幹夫: 上部消化管術後感染防止効果に関する研究, Cefazolin (CEZ) の感染予防効果. Chemotherapy 36: 186~191, 1988
- 4) 草地信也, 炭山嘉伸: 術後感染症と抗菌剤の予防的投与. 日本外科感染症研究 3: 114~118, 1991
- 5) Knaus W A, Zimmerman J E, Wagner D P: APACHE: Acute physiologic and chronic health evaluation: A physiological based classification system. Crit Care Med 13: 818~829, 1985
- 6) 横田 健: MRSA の耐性機構と対策. 日本臨床 46: 189~200, 1988
- 7) 紺野昌俊: MRSA 感染症の発生の基盤と感染防止対策. 最新医学 44: 2544~2553, 1989
- 8) 炭山嘉伸, 草地信也: MRSA の院内感染予防対策. 集中治療 2: 1353~1360, 1990
- 9) 品川長夫, 石原 博, 村元雅之, 鈴木勝也, 真下啓二, 石川 周, 由良二郎: 術後感染予防抗生物質とメチシリン耐性黄色ぶどう球菌感染との関連について. Chemotherapy 39: 1123~1128, 1992
- 10) 菅野治重: メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 感染症の病態とその対策. 臨泌 44: 659~667, 1990

### Usefulness of primary administration of first-generation cephem antibiotics in emergency cases

Kenichi Kato, Masanari Uedono, Nobuaki Matsuo,  
Hiroyasu Ishikura, Tadashi Takeyama  
and Takaya Tanaka

Department of Emergency and Critical Care Medicine Kansai Medical University, Osaka, Japan

Prophylactic chemotherapy is vitally important for emergency patients with serious diseases since infections are readily caused by contamination with indigenous bacteria, especially gram-positive cocci, in the emergency treatment of wounds and various kinds of diseases. We primarily administered cefazolin (CEZ), a first-generation cephem antibiotic, to 78 patients who were transferred to the intensive care unit at our emergency medical facility and who were exposed to contamination or infection with these bacteria, to evaluate the prophylactic effect of CEZ against infection with them. Infections did not occur in 55 (70.5%) of these patients after administration, but did occur in 28 (29.5%), by about the 10th day in hospital. Therefore, substituting other antibiotics for CEZ was required in these patients. However, gram-positive cocci regarded as indigenous were not detected, even in the infected patients. The primary effect of CEZ against infection with indigenous bacteria was confirmed. Infections were observed in most of the patients with serious diseases and were considered to be due to decreased immunocompetence. Gram-positive cocci with multi-drug resistance, especially methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), accounted for 72.2% of the causative organisms. The infections might have been predisposed to by the primary administration of CEZ. However, all of these organisms were resistant to the beta-lactam antibiotics, so these infections were nosocomial, developing after admission to hospital, and prevention of the onset was difficult. Thereafter these patients responded well to vancomycin, so the infections were not considered to be due to problems associated with primary administration of CEZ. Therefore, when the possibility of new drug resistance, the drug price, and the effects of the drugs on indigenous bacterial flora are considered, bearing in mind that these were nosocomial infections, the use of first-generation cepheims is considered to be preferred for primary administration, even in emergency patients with serious diseases and decreased immunocompetence.